

CT012016083
 21/10/2016
 Direction de la Surveillance
 Pôle Pharmacovigilance – Addictovigilance
 Dr. Patrick Maison

Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016083

Séance du mardi 11 octobre 2016 de 09h30 à 17h00 en salles 1, 2 & 3

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Kamel MASMOUDI	Membre		x
Valérie GRAS-CHAMPEL	Suppléants	x	
Pascale LAINE-CESSAC	Membre	x	
Siamak DAVANI	Membre		x
Anais GAIFFE	Suppléante	x	
Antoine PARIENTE	Membre		x
Ghada MIREMONT	Suppléante	x	
Françoise HARAMBURU	Invité	X	
Dominique KOWALSKI	Membre	X	
Antoine COQUEREL	Membre		x
Marion SASSIER	Suppléante	X	
Marie ZENUT	Membre	X	
Anne DAUTRICHE	Membre		x
Aurélié GRANDVUILLEMIN	Membre/Suppléante de la présidente	X	
Michel MALLARET	Membre	X	
Régis BORDET	Membre		x
Sophie GAUTIER	Suppléante	X	
Marie-Laure LAROCHE	Membre	X	
Thierry VIAL	Membre		
Aurore GOURAUD	Suppléante	X	
Joëlle MICALLEF	Membre		x
Anne DEFAULT	Suppléante	X	
Dominique HILLAIRES-BUYS	Membre		x
Véronique PINZANI	Suppléante	X	
Pierre GILLET	Membre		
Nadine PETITPAIN	Suppléante	X	
Pascale JOLLIET	Membre		x
Gwenaëlle VEYRAC	Suppléante	X	
Milou-Daniel DRICI	Membre		x
Anne SPREUX	Suppléante	X	
Marie-Christine PERAULT-POCHAT	Membre/Présidente du CTPV	X	
Thierry TRENQUE	Membre	X	
Malak Abou TAAM	Suppléante		x
Eric BELLISSANT	Membre		x
Elisabeth POLARD	Suppléante	x	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
Nathalie GUILLEMANT-MASSY	Membre	x	
Patrick MISMETTI	Membre		x
Claire GUY	Suppléante	x	
Martine TEBACHER-ALT	Membre	x	
Jean-Louis MONTASTRUC	Membre		x
Geneviève DURRIEU	Suppléante	X	
Annie-Pierre JONVILLE-BERA	Membre	X	
Hervé LE LOUET	Membre		x
Samy BABAI	Suppléant	X	
Agnès LILLO LE LOUET	Membre		x
Christine LE BELLER	Suppléante	X	
Pirayeh DUFOUR-LAMARTINIE	Membre	X	
Sixtine GINISTY	Suppléante	X	
Bénédicte LEBRUN-VIGNES	Membre		x
Delphine ABADIE	Suppléante	x	
Michel BIOUR	Membre		x
Joëlle MICHOT	Suppléante	x	
Françoise BAVOUX	Membre		x
Laurent CHOUCHANA	Suppléant	X	

Nom des participants	Statut	Présent	Absent /excusé
DIRECTION DE LA SURVEILLANCE			
Patrick MAISON	Directeur	X	
Céline MOUNIER	Directeur adjoint	x	
Claire FERARD	Représentant PRAC		
Marie-Laure VEYRIES	Référent Information scientifique	x	
Pôle Pharmacovigilance/Addictovigilance			
Christelle DESITTER	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
Dorothée DURAND	Evaluateur	X	
Emilie VITTAZ	Coordonnateur des réseaux de vigilance	x	
Rym YODARENE	Evaluateur	X	
Laure DAVAL	Interne	x	
Pôle Plateforme de réception et d'orientation des signaux			
Annabelle LECOMPTE-PAGE	Evaluateur	x	
Elodie SOLE	Evaluateur	x	
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN ONCOLOGIE, HEMATOLOGIE, TRANSPLANTATION, NEPHROLOGIE, Des PRODUITS DE THERAPIE CELLULAIRE, TISSUS ET PRODUITS SANGUINS LABILES			
Produits en Hématologie, Transplantation, Néphrologie, MDS			
Marie GADEYNE	Evaluateur	x	
Véronique TONNAY	Evaluateur	X	
Produits en Oncologie Solide			
Liora BRUNEL	Evaluateur	X	
Emilie BRETON	Evaluateur	x	
Produits en Hémovigilance, PSL, Thérapie Cellulaire, Radiopharmaceutiques			
Isabelle SAINT-MARIE			
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE, ENDOCRINOLOGIE, GYNECOLOGIE, UROLOGIE			
Jean-Michel RACE	Directeur	x	
Produits Cardiovasculaire, Thrombose, Métabolisme, Rhumatologie, Stomatologie			
Mouna ABANE	Evaluateur	x	
Produits en Endocrinologie, Gynécologie, Urologie, CRL, Pneumologie, Allergologie			
DIRECTION DES MEDICAMENTS EN NEUROLOGIE, PSYCHIATRIE, ANTALGIE, RHUMATOLOGIE, PNEUMOLOGIE, ORL, OPHTALMOLOGIE, STUPEFIANTS			
Produits en Neurologie, Psychiatrie, Anesthésie			
Catherine DEGUINES	Chef d'équipe Produits	X	
Carine CONDY	Evaluateur	x	
Sylvain PERRIOT	Evaluateur	X	
Produits Antalgie, Anti –Inflammatoire non stéroïdiens, Ophtalmologie et médicaments de l'addiction au tabac			
Sylvain GUEHO	Chef d'équipe Produits	X	
Marie-Caroline PESQUIDOUS	Evaluateur	X	
Anne-Marie CALLENS	Evaluateur	X	
DIRECTION DES MEDICAMENTS ANTI-INFECTIEUX, EN HEPATO-GASTROLOGIE, EN DERMATOLOGIE, ET DES MALADIES METABOLIQUES RARES			
Produits en Virologie et Thérapie			
Sophie CHOULIKA	Evaluateur	x	

Nom du dossier	Baclofène (Liorésal[®], Baclofène Zentiva[®]) : suivi national de son utilisation dans le cadre de la RTU pour le traitement de l'alcoolodépendance et de son utilisation hors indications de l'AMM et de la RTU
Dossiers Produits – Substances (National)	
Direction en charge du dossier	Direction NEURHO
CRPV en charge du dossier	CRPV d'Amiens (Alcoolodépendance) CRPV de Lille (Usage hors alcoolodépendance)

Références documentaires

- Présentation des données collectées via le portail électronique RTU Baclofène sur la période du 14/03/2014 au 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)
- Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) d'Amiens (période couverte : 18/09/2015 au 17/09/2016) sur l'utilisation du baclofène dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance
- Rapport du Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Lille (période couverte : 16/10/2015 au 14/09/2016) sur l'utilisation du baclofène hors AMM et hors RTU

Baclofène (Liorésal[®], Baclofène Zentiva[®]) : suivi national dans le cadre de la RTU dans le traitement de l'alcoolodépendance et dans son utilisation hors AMM.

Noms commerciaux	Liorésal[®] (Novartis) Baclofène Zentiva[®] (Sanofi)
DCI	Baclofène
Formes pharmaceutiques	Liorésal [®] : boîte de 50 comprimés sécable de 10 mg Baclofène Zentiva [®] : boîte de 30 comprimés de 10 mg
Classe pharmacologique	Antispastique Myorelaxant d'action centrale
Procédure d'enregistrement	Nationale
Date de la première AMM	1974
Date de commercialisation	Liorésal [®] : 19/04/1974 Baclofène Zentiva [®] : 05/01/2006
Titulaires des AMM	Novartis, Sanofi
SMR	modéré (dans l'indication de l'AMM)

1-Introduction

Le baclofène, agoniste des récepteurs centraux et périphériques GABA-B, est indiqué dans le traitement des contractures spastiques :

- de la sclérose en plaques,
- des affections médullaires (d'étiologie infectieuse, dégénérative, traumatique, néoplasique),
- d'origine cérébrale.

Historique du produit :

Devant son usage hors AMM grandissant dans le traitement de l'alcoolodépendance, un suivi national de pharmacovigilance a été mis en place en 2011 afin d'analyser son profil d'effets indésirables lors de l'utilisation à posologie élevée dans cette indication. Le CRPV de Grenoble, en charge de ce suivi, a précédemment présenté :

- un bilan des cas de pharmacovigilance notifiés au cours de l'année 2011 lors du Comité Technique de Pharmacovigilance (CTPV) du 22 mai 2012,
- un bilan portant sur l'année 2012 lors du CTPV du 16 avril 2013,
- un bilan portant sur l'année 2013 lors du CTPV du 15 avril 2014.

Une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) a été octroyée par l'ANSM le 17 mars 2014 au baclofène dans le cadre des deux indications suivantes :

- l'aide au maintien de l'abstinence après sevrage chez les patients dépendants à l'alcool et en échec des autres traitements disponibles,
- la réduction majeure de la consommation d'alcool jusqu'au niveau faible de la consommation telle que défini par l'OMS chez des patients alcoolodépendants à haut risque, et en échec des traitements disponibles.

A la suite du Comité technique de pharmacovigilance (CTPV) du 20 février 2015, il a été décidé d'élargir le suivi national de pharmacovigilance à tout mésusage du baclofène hors AMM et hors traitement de l'alcoolodépendance (hors RTU).

Lors du CTPV du 15.12.2015, un premier bilan de la RTU (couvrant la période du 14.03.2014 au 16.03.2015) a été présenté. Les CRPV d'Amiens et de Lille ont quant à eux présenté les données d'utilisation du baclofène dans le cadre des indications de la RTU (période : 17/09/2014 au 17/09/2015) et dans le cadre d'un usage hors AMM et hors RTU (période : début de la mise en place du suivi annuel de pharmacovigilance en 2011, jusqu'à mi-novembre 2015).

A la suite de ce CTPV, il a été proposé de regrouper les effets indésirables du baclofène en une seule rubrique dans le protocole de la RTU en y ajoutant les informations mentionnées en annexe dans le RCP des spécialités à base de baclofène. Il est aussi proposé d'ajouter une précaution d'emploi dans le protocole de la RTU concernant les patients ayant des antécédents de tentative de suicide et de préconiser une surveillance renforcée pour ces patients.

Enfin le CTPV a conclu que les suivis nationaux de pharmacovigilance concernant l'utilisation du baclofène dans l'alcoolodépendance et dans les autres utilisations hors AMM hors alcoolodépendance devaient être poursuivis.

2-Suivi National de pharmacovigilance

2.1-Méthode

2.1.1-Présentation des données collectées dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (CRPV d'Amiens)

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) notifiés entre le 18/09/2015 et le 17/09/2016,
- les cas français transmis par les laboratoires entre le 17/09/2015 et le 17/07/2016 (Novartis) et entre le 17/09/2015 et le 16/08/2016 (Sanofi),
- les chiffres de vente en date de juin 2016 transmis par les laboratoires pour les spécialités à base de baclofène,
- les données d'exposition actualisées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS) couvrant la période de 2007 à fin juin 2015,
- les rapports semestriels de synthèse des données de suivi des patients collectées via le portail électronique d'enregistrement des patients bénéficiant de la RTU, couvrant la période 17/09/2015 au 17/03/2016 et transmis par les laboratoires,
- la littérature scientifique (articles indexés dans Pubmed et Reactions Weekly sur la période du 17/09/2015 au 17/09/2016).

2.1.2- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les rapports semestriels de synthèse des données de suivi des patients collectées via le portail électronique d'enregistrement des patients bénéficiant de la RTU, couvrant la période 17/09/2015 au 17/03/2016 et transmis par les laboratoires.

2.1.3- Présentation des données sur l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène (CRPV de Lille)

Les données analysées dans ce rapport sont :

- les cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) notifiés entre le 25/11/2015 et le 14/09/2016,
- les cas français transmis par les laboratoires entre le 30/09/2015 et le 30/06/2016 (Novartis) et entre le 16/10/2015 et le 16/08/2016 (Sanofi),
- la littérature scientifique (articles indexés dans Pubmed et Embase jusqu'à aout 2016).

2.2-Résultats

2.2.1-Présentation des données collectées dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (CRPV d'Amiens)

Les données faisant l'objet de la présentation actuelle en CTPV ont été recueillies sur la période du 18 septembre 2015 au 17 septembre 2016.

L'analyse porte sur un total de 147 notifications, dont 68 sont graves (134 cas issus de la BNPV et 13 cas laboratoires). Ces cas correspondant à 344 effets où le baclofène, prescrit dans le cadre d'une alcoolodépendance, est considéré comme « suspect », soit une baisse de 53% des notifications par rapport à l'année précédente (147 vs 310). Trois décès ont été rapportés, soit un taux de 2.2% de l'ensemble des cas rapportés sur la période, et proche du nombre de décès rapporté pour l'année précédente (5 cas de décès).

D'après les informations disponibles, 23 patients concernés étaient inclus dans le protocole de la RTU, 34 patients dans l'étude Baclophone menée sur Lille et 10 patients dans le registre CAMTEA de Lille.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours de la période étudiée sont des effets neurologiques (28.9%) et psychiatriques (27.7%) majoritairement et dans une moindre mesure des troubles gastro-intestinaux (8.9%), généraux (7.2%) et musculo-squelettiques (5.1%). Certains effets indésirables non listés dans le RCP ou dans le protocole de la RTU semblent se confirmer, notamment : les troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), les endormissements soudains, dont 55% ayant provoqué un accident de la voie publique (la somnolence en début de traitement figure dans le RCP), les œdèmes périphériques, les arthralgies et la vision floue (les troubles de l'accommodation figurent dans le protocole de la RTU). Aucune différence majeure du type d'effet observé lorsque les patients sont inclus ou non dans la RTU n'est identifiée.

Parmi les 147 cas notifiés, 1 suicide et 22 tentatives de suicide sont rapportés. Ces chiffres paraissent augmenter (en proportion relative du nombre de cas total déclaré sur la période) par rapport au précédent rapport CTPV de décembre 2015 (2 suicides et 31 tentatives de suicides pour 310 cas), soit 15,6 versus 10,6% du nombre total de cas rapporté sur la période.

Concernant les posologies du baclofène lors de la survenue des effets indésirables, celles-ci ne semblent pas être corrélées à un phénomène de dose-dépendance. En revanche, une dose-dépendance est bien identifiée à l'échelon individuel (54,7% de cas où la baisse de posologie a permis la disparition ou l'amélioration de l'effet indésirable) et justifie pleinement la recommandation d'une titration très prudente du médicament.

Le mésusage représente 36,7% (hors surdosage) des observations notifiées durant la période étudiée et ne concerne que peu de patients enregistrés dans la RTU (7%). La majorité de la survenue de ces cas semble être originaire de la non prise en compte par les prescripteurs de certains antécédents qui sont des contre-indications dans la RTU, notamment les antécédents de crises d'épilepsie et de troubles psychiatriques.

2.2.2-Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)

L'ANSM a présenté les données collectées via le portail électronique de la RTU baclofène sur la période du 14/03/2014 au 16/03/2016.

Après 2 ans de RTU, 6316 patients ont été enregistrés par 1172 médecins dont notamment 50,6% de médecins généralistes, 26,8% d'addictologues, 12,9% de psychiatres, 4,8% d'alcoologues, 2% de gastro-entérologues, 0,2% de neurologues et 2,7% d'autres spécialités. Les patients, âgés en moyenne de 47,9 ans ($\pm 10,7$ ans ; extrêmes d'âges 18 et 81 ans), sont majoritairement des hommes (71%).

Les patients étaient, pour 51,6% d'entre eux, déjà traités par baclofène dans le traitement de leur alcoolodépendance avant leur enregistrement sur le portail. Parmi les 3058 patients en initiation de traitement lors de leur enregistrement, l'indication principale du traitement était la réduction de la consommation d'alcool (66%). Deux ans après la mise en place de la RTU, 63% des patients ont eu au moins une consultation de suivi.

A la dernière consultation effectuée, on constate une diminution moyenne de la consommation journalière d'alcool de 58,2 g/jour [IC95%: -62,7 ; -53,7] chez 1816 patients analysés en initiation de traitement et de 19,1 g/jour [IC95%: -22,8 ; -15,5] chez 2004 patients analysés déjà en cours de traitement par le baclofène avant leur enregistrement sur le portail.

Sur la période, 2187 évènements indésirables ont été rapportés chez 1014 patients (16.1% des patients enregistrés) parmi lesquels 667 (10,6%) ont eu au moins un effet indésirable lié au baclofène, 155 (2,5%) au moins un évènement indésirable grave et 87 (1,4%) au moins un effet indésirable grave lié au baclofène. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles du système nerveux (28%) et des troubles psychiatriques (27%). Huit décès ont été rapportés dont 3 possiblement liés au baclofène.

2.2.3-Présentation des données sur l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène (CRPV de Lille)

Un bilan sur les données d'utilisation du baclofène hors AMM et hors alcoolodépendance a été présenté concernant la période de novembre 2015 à septembre 2016.

Cumulativement, 57 cas de pharmacovigilance ont été déclarés (33 cas CRPV et 24 cas laboratoires). Dix nouveaux cas ont été identifiés comme relevant de la période investiguée :

- Un unique cas issu de la BNPV mentionnant une indication du baclofène dans le traitement du trouble du comportement alimentaire (TCA) selon une posologie de 80mg/J à augmenter d'un comprimé par jour. Aucun effet indésirable n'a été rapporté pour ce cas au moment de sa déclaration.
- Neuf cas émanent des laboratoires mentionnant des indications dans le traitement du TCA (5 cas), dans le sevrage à la cocaïne (1 cas) et au tabac (1 cas) et dans le traitement de la douleur (2 cas).

Deux décès ont été observés ainsi qu'un cas grave de délire et hallucinations dans le cadre d'un sevrage tabagique.

L'utilisation hors AMM et hors RTU reste donc faible, mais toujours présente, depuis 2011.

Les effets indésirables associés à ces utilisations sont attendus avec le baclofène pour la plupart (sédation, vertiges, nausées, fatigue, malaise, troubles du sommeil, troubles de la libido).

La littérature internationale recense plusieurs articles décrivant l'utilisation de baclofène hors AMM et hors alcool (hoquet, reflux gastro-œsophagien (RGO), éructation, boulimie ou dysfonction mictionnelle). Ces indications sont identiques à celles constatées lors du précédent rapport ; sont nouvellement rapportés un cas de mésusage à but « récréationnel » (possiblement à type de « défonce » ou à visée sexuelle) et une étude expérimentale dans la maladie de Parkinson. Les posologies et les durées de traitement sont variables selon les indications, de quelques jours à faibles doses (hoquet) à plusieurs mois et à plus fortes doses dans les indications de sevrage ou de TCA. En ce qui concerne les effets indésirables observés, ce sont ceux attendus avec le baclofène.

4-Conclusions du rapporteur

4.1- Présentation des données collectées dans le cadre du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans le traitement de l'alcoolodépendance (CRPV d'Amiens)

Le profil de tolérance du baclofène utilisé dans le cadre de l'alcoolodépendance est concordant avec les connaissances cumulées. Aucun nouveau signal en termes d'effet indésirable n'a été identifié sur la période investiguée (18/09/15 au 17/09/16). Le taux de décès reste faible et proche des années précédentes. Les patients inclus dans la RTU ne paraissent pas avoir un profil particulier d'effets indésirables.

Au vu de l'ensemble des données présentées, une poursuite du suivi national paraît justifiée.

Le rapporteur préconise :

- une révision du paragraphe relatif aux effets indésirables dans le protocole de la RTU afin de regrouper les effets indésirables du RCP et ceux déjà listés dans le protocole de la RTU (proposition déjà formulée au CTPV du 15/12/2015)
- L'ajout des effets indésirables : troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), endormissements soudains, œdèmes des membres inférieurs, arthralgies et vision floue
- de sensibiliser les prescripteurs sur l'existence de la RTU et la nécessité du respect des modalités établies dans ce protocole notamment, une titration prudente, les contre-indications, l'arrêt progressif du traitement (proposition déjà formulée au CTPV du 15/12/2015)
- améliorer l'informativité des cas par les CRPVs, pour en faciliter leur analyse (renseigner le statut RTU ou hors RTU, coder tous les antécédents, pour les cas de suicide ou de tentative de suicide, préciser s'il existe des antécédents de tentative de suicide ainsi que les co-morbidités psychiatriques, préciser les antécédents de crise d'épilepsie) (cf. fiche d'aide au remplissage et à sa saisie dans la BNPV d'un cas baclofène/nalméfène avait été adressée à l'ensemble des CRPV suite au CTPV de décembre 2015)
- la poursuite du suivi national de pharmacovigilance du baclofène.

4.2- Présentation des données collectées via le portail électronique de la RTU Baclofène sur la période 14/03/2014 – 16/03/2016 (Direction Produits 3 - ANSM)

Les données de ce bilan de deux ans montrent un profil de tolérance du produit similaire à celui identifié dans le cadre du traitement de l'alcoolodépendance. Les signaux émergents à suivre sont : irritabilité, cauchemar, arthralgie, trouble de l'attention, faiblesse musculaire et malaise.

4.3- Présentation des données sur l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène (CRPV de Lille)

Les données analysées à ce jour ne mettent pas en évidence de nouvelles données notoires de sécurité concernant l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance du baclofène. La poursuite du suivi national de pharmacovigilance du baclofène dans ces utilisations hors AMM et hors alcoolodépendance est nécessaire ; les notifications spontanées, les cas laboratoires et les publications indiquant une large variété d'indications.

En termes d'effet indésirables graves, les troubles de l'humeur, suicides et tentatives de suicides doivent continuer à être suivis et être mis en parallèle avec les données dans l'alcoolodépendance.

5-Discussion et conclusion du Comité technique de pharmacovigilance

Sur la base des données présentées, le CTPV a conclu sur la nécessité de :

- Regrouper les rubriques « effets indésirables » du protocole de la RTU avec celles de l'AMM présentées en annexe, et y ajouter les effets indésirables qui se sont confirmés dans ce suivi (troubles extrapyramidaux (myoclonies, syndrome des jambes sans repos, dyskinésies), endormissements soudains, œdèmes des membres inférieurs, arthralgies et vision floue)
- Sensibiliser à nouveau les prescripteurs sur l'existence d'une RTU, sur la titration prudente, les contre-indications (en particulier la contre-indication de la conduite automobile pendant la phase

de titration) et l'arrêt progressif du traitement, ainsi que sur les précautions concernant les patients ayant des antécédents psychiatriques, comme mentionnés dans le protocole de la RTU

- Encore améliorer l'informativité des cas par les CRPV, pour faciliter leur analyse (en particulier renseigner les antécédents et co-morbidités psychiatriques).

Enfin, le Comité Technique a conclu que le suivi national de pharmacovigilance dans l'utilisation dans l'alcoolodépendance mais également dans l'utilisation hors AMM et hors alcoolodépendance doit être poursuivi.

L'avis du comité technique de pharmacovigilance a été rendu à l'unanimité.